

D. 1

DT 24 60 891 A1

51

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/04

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 C 101/18

A 61 K 31/195

A 61 K 31/22

DEUTSCHES PATENTAMT



Erfindungsbüro

11

# Offenlegungsschrift 24 60 891

21

Aktenzeichen:

P 24 60 891.1

22

Anmeldetag:

21. 12. 74

43

Offenlegungstag:

1. 7. 76

50

Unionspriorität:

32

33

31

54

Bezeichnung:

Cyclische Aminosäuren

71

Anmelder:

Gödecke AG, 1000 Berlin

72

Erfinder:

Satzinger, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 7809 Denzlingen;  
Hartenstein, Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 7806 Wittental;  
Herrmann, Manfred, Dr., 7811 St. Peter; Heldt, Wolfgang, Dr.,  
7831 Wasser

55

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

FR 9 91 762

FR 12 70 735

DT-Buch: Houben-Weyl, Methoden der  
organischen Chemie, Georg Thieme Verlag  
Stuttgart, 1958, 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 313,  
Abs. 3 und 4

US-Z: Chem. Abstracts, 62, 1965, 9244h

US-Z: Chem. Abstracts, 72, 1970, 21393

DT 24 60 891 A1

ORIGINAL INSPECTED

6.76 609 827/1037

8/110

2460891

2 1 8

Gödecke AG

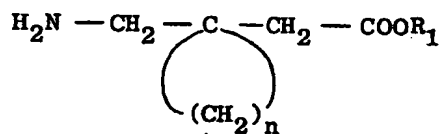
1000 Berlin 10

Salzufer 16

Cyclische Aminosäuren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue cyclische Aminosäuren und Verfahren zu deren Herstellung.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder eine  
niedere Alkylgruppe und n die Zahlen  
4 bis 6 bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze wertvolle pharmako-  
dynamische Eigenschaften aufweisen.

Unter niederen Alkylgruppen werden geradkettige oder verzweigte  
Alkylgruppen mit bis zu acht, vorzugsweise mit bis zu vier Kohlen-  
stoffatomen, insbesondere die Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- und  
t-Butylgruppe verstanden.

- 2 -

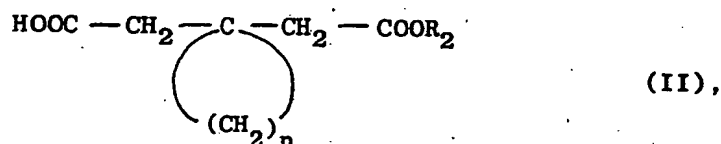
609827/1037

CA-71-11-10-1080

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen hypothermische und z.T. narkosepotenzierende oder sedierende Eigenschaften und zeichnen sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus. Überraschenderweise wurde im Tierversuch auch ein bemerkenswerter Schutzeffekt gegen den durch Thiosemicarbazid induzierten Krampf gefunden. Einige Verbindungen dieser Reihe entfalten auch gegen den Cardiazolkrampf eine erhebliche Schutzwirkung. Die Verbindungen sind zur Therapie bestimmter zerebraler Erkrankungen geeignet. So eignen sie sich zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, von Schwindelanfällen, der Hypokinese und von Schädeltraumen, und bewirken eine Verbesserung der zerebralen Funktionen. Sie stellen deshalb auch besonders wirksame Geriatrika dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

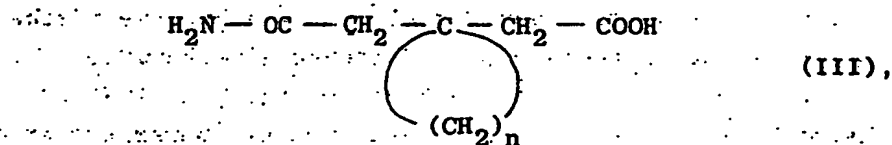


in welcher  $\text{R}_2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

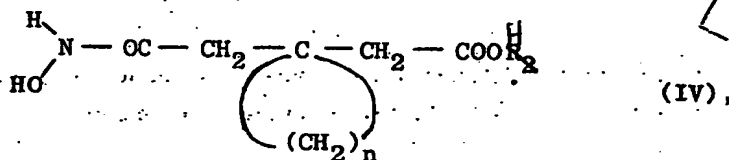
über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III.

- 3 -



in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,  
dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder  
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



nachträglich  
geändert

in welcher  $n$  und  $\text{R}_2$  die oben genannte Bedeutung haben,

dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschließend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester bzw. durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Da Aminosäuren amphoter sind, kommen als pharmakologisch verträgliche Salze für den Fall, daß  $\text{R}_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, sowohl Salze mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure,

- 4 -

Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Ascorbinsäure in Frage, als auch, ausgehend von entsprechenden Hydroxyden oder Carbonaten, Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallen wie Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium. Es kommen auch Salze mit quaternären Ammoniumionen wie z.B. dem Tetramethylammoniumion in Frage. Für den Fall, daß  $R_1$  eine niedrigere Alkylgruppe darstellt, können selbstverständlich nur Salze mit Säuren gebildet werden.

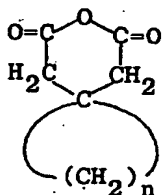
Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt in der seit langem unter dem Namen "Curtius'scher Abbau" bekannten Verfahrensweise. Die freie Carboxylgruppe wird hierbei zunächst durch Überführung in ein reaktives Derivat wie z.B. ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit einem geeigneten Azid, z.B. Natriumazid umgesetzt. Das so entstandene Säureazid wird dann in einem organischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Äthanol einer thermischen Zersetzung unterworfen, während der Stickstoff abgespalten wird und eine intramolekulare Umlagerung zum Isocyanat bzw., bei Anwesenheit eines Alkohols, zum Urethan erfolgt. Die Isocyanate und die Urethane können leicht durch basische oder saure Hydrolyse in das gewünschte primäre Amin übergeführt werden.

Ebenfalls über Isocyanate verläuft der bekannte "Hofmann-Abbau" der Verbindungen der allgemeinen Formel III. Man setzt hierbei die Säureamide mit Alkalihypohalogeniten um. Bei der Hydrolyse des durch anionotrope Umlagerung gebildeten Isocyanats entsteht das gewünschte Amin neben Kohlendioxid.

Einen ähnlichen Verlauf nimmt der sogenannte "Lossen'sche Abbau" der Hydroxamsäuren gemäß allgemeiner Formel IV. Hier wird Wasser abgespalten, wobei zunächst das entsprechende Isocyanat entsteht, dessen Hydrolyse das gewünschte Amin liefert.

Für den Fall, daß  $R_1$  ein niederer Alkylrest sein soll, wird die Carboxylgruppe der erhaltenen Aminosäuren in an sich bekannter Weise verestert. Am einfachsten wird die Reaktion so durchgeführt, daß die freie Aminosäure gemäß allgemeiner Formel I, bzw. deren Salz in einem Überschuß des als Veresterungskomponente dienenden Alkohols gelöst, und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt wird. Man erhält so direkt das entsprechende Aminosäure-ester-hydrochlorid. Will man ohne Alkoholüberschuß arbeiten, empfehlen sich die unter Maskierung der Aminogruppe erfolgenden Veresterungsmethoden der Aminosäurechemie.

Die als Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II verwendeten Verbindungen können hergestellt werden, indem man ein Säureanhydrid der allgemeinen Formel V



(V),

in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

entweder mit Wasser oder mit einem Mol eines Alkohols der allgemeinen Formel VI



(VI),

in welcher  $\text{R}_2$  die oben genannte Bedeutung hat,

umsetzt.

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel V sind bekannt [J.C.S. 115, 686 (1919); Soc. 99, 446; J.C.S. 117, 639 (1920)].

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel III sind neben Verfahren zu deren Herstellung teilweise bekannt [Austral. J.C. 13, 127 (1960)] und können z.B. auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Ammoniak umsetzt. Hierbei ist es vorteilhaft, bei möglichst niedriger Temperatur zu arbeiten. Es ist jedoch auch möglich, zunächst - wie oben beschrieben - einen Halbester herzustellen und die freie Carboxylgruppe beispielsweise zunächst mit Chlorameisensäureäthylester und anschließend mit Ammoniak umzusetzen.

In analoger Weise erhält man die Hydroxamsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung des Anhydrids (V) mit Hydroxylamin.

Aufgrund der niedrigen Toxizität können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in weiten Dosierungsgrenzen in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Poly-

- 7 -

Äthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzlich Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen Verbindungen dürfte parenteral 5 - 50 mg und enteral 20 - 200 mg betragen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist demgemäß auch ein Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I und deren pharmakologisch verträglichen Salzen.

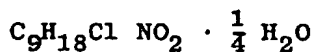
Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des Herstellungsverfahrens für die erfindungsgemäßen Substanzen:

- 8 -



Beispiel 11-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure

Zu einer Lösung von 7,28 g 1,1-Cyclohexan-diessigsäure-monomethylester und 60 ml absolutem Aceton tropft man unter Rühren und Kühlung auf 0 °C 5,6 ml Triäthylamin in 16 ml absolutem Aceton und danach eine Lösung von 3,6 ml Chlorameisensäure-äthylester in 16 ml absolutem Aceton zu. Man läßt noch 30 Minuten bei 0 °C nachrühren und tropft dann eine Lösung von 3,4 g Natriumazid in 12 ml Wasser zu. Man rührt noch 1 Stunde bei 0 °C, gießt das Reaktionsgemisch in Eiswasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml eiskaltem Toluol. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat bei 0 °C getrocknet und anschließend in einen auf 100 °C vorgeheizten Kolben eingetropft. Das Gemisch wird zusätzlich noch eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt und danach im Vakuum eingedampft. Der hinterbleibende rohe 1-Isocyanatomethyl-1-cyclohexanessigsäuremethylester wird mit 50 ml 20%iger Salzsäure 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten der Lösung entfernt man durch dreimalige Extraktion mit je 100 ml Chloroform das als Nebenprodukt gebildete 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäurelactam und engt die salzsaure wäßrige Lösung im Vakuum ein, wobei die 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure als Hydrochlorid kristallisiert. (Fp. 117 - 118 °C aus Aceton/Methanol/Äther)



Ber.:	C	50.94	H	8.79	Cl	16.70	N	6.60 %
Gef.:		51.03		8.56		16.34		6.84 %

Durch Behandeln mit einem basischen Ionenaustauscher und Kristallisation aus Äthanol/Äther erhält man reine 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Fp. 162 - 166 °C).

$C_9H_{17}NO_2$ :

Ber.:	C	63.13	H	10.01	N	8.18	O	18.69 %
Gef.:		63.20		9.61		7.95		19.02 %

Der als Ausgangsprodukt verwendete 1,1-Cyclohexandiessigsäuremonomethylester wird wie folgt hergestellt:

32,8 g 1,1-Cyclohexandiessigsäure-anhydrid werden mit 7 g absolutem Methanol versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum hinterbleiben 37,5 g 1,1-Cyclohexandiessigsäuremonomethylester als gelbstichiges Öl.

### Beispiel 2

#### 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäureäthylester

10 g der gemäß Beispiel 1 hergestellten 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure werden in 50 ml absolutem Äthanol gelöst und bei 0 °C mit Chlorwasserstoff-Gas gesättigt. Man läßt bei Raumtemperatur über Nacht stehen, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol/Äther um.

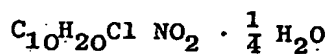
Man erhält den 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäureäthylester in Form des Hydrochlorids (Fp. 161.3 °C).

$C_{11}H_{22}Cl NO_2$

Ber.:	C	56.04	H	9.41	N	5.94 %
Gef.:		55.93		9.28		5.94 %

Beispiel 31-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure

15,9 g 1,1-Cycloheptandiessigsäure-monomethylester werden in 100 ml absolutem Aceton gelöst und in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, zunächst mit 8,1 g Triäthylamin in 30 ml Aceton, danach mit 9,8 g Chlorameisensäure-äthylester in 30 ml absolutem Aceton und schließlich mit 6,5 g Natriumazid in 20 ml Wasser versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird gemäß Beispiel 1 extrahiert und die erhaltene Lösung des 1,1-Cycloheptandiessigsäure-monomethyl-ester-azids in Toluol zum Isocyanat umgelagert. Der erhaltene 1-Isocyanatomethyl-1-cycloheptanessigsäure-methylester wird 3 Stunden mit 20%iger Salzsäure am Rückfluß gekocht. Beim Einengen im Vakuum scheidet sich die 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure in Form ihres Hydrochlorids ab, welches aus Methanol/Aceton/Äthylacetat umkristallisiert wird (Fp. 69 - 72 °C).



Ber.:	C	53.12	H	9.13	Cl	15.68	N	6.19	O	15.88 %
Gef.:		53.29		9.03		15.73		6.16		15.77 %

Der als Ausgangsprodukt verwendete 1,1-Cycloheptandiessigsäure-monomethylester wird wie folgt hergestellt:

13,7 g 1,1-Cycloheptandiessigsäureanhydrid werden mit 2,36 g absolutem Methanol in 10 ml Benzol versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum erhält man 15,9 g 1,1-Cycloheptan-diessigsäure-monomethylester, der gleich weiterverarbeitet wird.

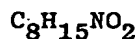
Beispiel 41-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure

## Variante A:

17 g 1,1-Cyclopentandiessigsäure-monoamid werden mit 4 g Natriumhydroxid in 15 ml Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird bei  $-10^{\circ}\text{C}$  unter Rühren zu einer bei  $-10^{\circ}\text{C}$  durch Zutropfen von 19 g Brom zu einer Lösung von 24 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser hergestellten Natriumhypobromitlösung gegeben. Man läßt das Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und erwärmt es danach 2 Stunden auf  $60^{\circ}\text{C}$ .

Nach Ansäuern mit 12 N Salzsäure extrahiert man dreimal mit je 150 ml Methylenchlorid und dampft die wäßrige Phase im Vakuum ein. Das rohe 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-Hydrochlorid wird von anorganischen Salzen durch Digerieren des Rückstands mit Äthanol und Eindampfen der Äthanolischen Lösung erhalten. Es wird in die freie Aminosäure übergeführt, indem man es über einen Ionenaustauscher in der OH-Form passieren läßt.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol/Äther erhält man reine 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure (Fp.  $171 - 172^{\circ}\text{C}$ ).



Ber.:	C	61.12	H	9.62	N	8.91	O	20.35 %
Gef.:		60.78		9.37		8.93		19.96 %

Das als Ausgangsprodukt verwendete 1,1-Cyclopentandiessigsäure-monoamid wird wie folgt hergestellt:

30 g 1,1-Cyclopentandiessigsäureanhydrid werden unter Kühlung mit 60 ml einer 20%igen wässrigen Ammoniaklösung versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird der Ammoniaküberschuß im Vakuum entfernt,

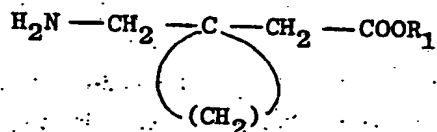
die Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen. Das so erhaltene 1,1-Cyclopentandiessigsäure-monoamid kann direkt weiterverarbeitet werden.

Variante B:

5,88 g 1,1-Cyclopentandiessigsäureanhydrid werden unter Kühlen mit Eiswasser in eine äthanolische Hydroxylaminlösung, hergestellt aus 2,5 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und der äquivalenten Menge Natriumäthylat in 15 ml absolutem Äthanol mit nachfolgender Filtration, eingetragen. Man rührt die Lösung noch eine Stunde bei Raumtemperatur, dampft die Lösung im Vakuum ein und nimmt die rohe Hydroxamsäure in 37 ml 10%iger Natriumcarbonat-Lösung auf. Unter Rühren läßt man 4,5 ml Benzolsulfochlorid zutropfen. Man rührt noch eine Stunde bei 25 °C, versetzt mit 14 ml einer 10%igen Natriumhydroxyd-Lösung und erhitzt das Gemisch 45 Minuten auf 100 °C. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann im Vakuum zur Trockne gebracht. Den Rückstand behandelt man mit Äthanol, filtriert und engt die äthanolische Lösung etwas ein. Dabei kristallisiert 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure als Hydrochlorid aus, das, wie in der in Variante A beschriebenen Weise, mittels Ionenaustauscher in die freie Aminosäure übergeführt wird.

PATENTANSPRÜCHE

## 1.) Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

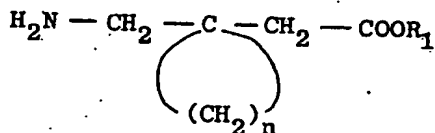
in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder eine  
niedere Alkylgruppe und n die Zahlen  
4 bis 6 bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2.) Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen  $R_1$  Wasserstoff oder eine Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder t-Butylgruppe darstellt.

## 3.) 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

## 4.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



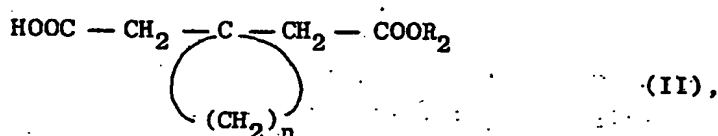
(I),

in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder eine  
niedere Alkylgruppe und n die Zahlen  
4 bis 6 bedeuten,

- 14 -

sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

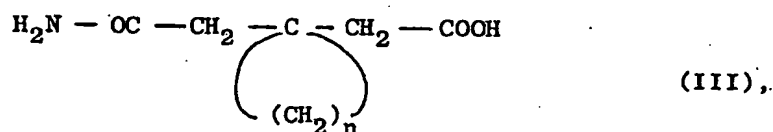
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher  $\text{R}_2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft, oder

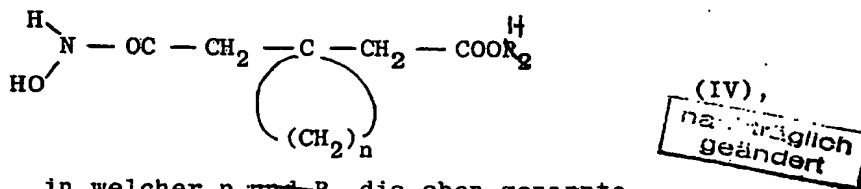
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $n$  und  $\text{R}_2$  die oben genannte Bedeutung haben,

nat. Traglich  
geändert

- 15 -

2460891

- 15 -

dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschließend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester bzw. durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

- 5.) Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I und deren pharmakologisch verträglichen Salzen.

609827/1037